

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-22 С РАЗВИТИЕМ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е. В. КИСИЛЕНКО

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Рассмотрена зависимость антропометрических и гемодинамических показателей от уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у больных с гипертонической болезнью. Выявлено достоверное увеличение значений гемодинамических показателей соответственно повышению уровня интерлейкина-22, что может свидетельствовать о наличии у цитокина прогипертензивного эффекта. Также отмечено, что пациенты с наивысшим содержанием интерлейкина-22 в сыворотке крови характеризуются достоверно высшими антропометрическими показателями.**

*Ключевые слова: гипертоническая болезнь, интерлейкин-22, антропометрические показатели.*

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из самых актуальных медико-социальных проблем современного мира вследствие ее стремительно растущей распространенности, а также прогрессирующего «омоложения» [1]. По данным [2] на 2015 г. в Украине зарегистрировано 4 612 465 случаев ГБ среди работоспособного населения.

За последние годы появилось множество доказательств того, что ГБ в большинстве клинических случаев протекает в сочетании с целым рядом метаболических нарушений [3]. К основным таким нарушениям относятся: абдоминальное ожирение (АО), нарушение углеводного обмена (инсулинорезистентность, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа) и атерогенная дислипидемия [3]. При сочетании ГБ с данными проявлениями метаболического синдрома значительно возрастает риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые приводят к инвалидности и смертности [4].

Литературные данные свидетельствуют о взаимосвязи между ГБ и воспалительным процессом, который усугубляется при наличии избыточной массы тела [5]. Биологическими маркерами воспалительного процесса являются С-реактивный белок, провоспалительные цитокины и другие субстанции [6]. В последнее время активно изучается роль цитокинов в развитии и прогрессировании ГБ и метаболических нарушений. В 2000 г. группой исследователей [7] была открыта новая молекула – интерлейкин-22 (ИЛ-22) – гомодимер с молекулярной массой 25 кД, представитель семейства ИЛ-10, который вырабатывается преимущественно CD4<sup>+</sup> Т-хелперами (Th1, Th17, Th22) [8].

Известно, что CD4<sup>+</sup> Т-хелперы (Th1, Th2, Th17) играют ключевую роль в развитии ангиотензин-2-индуцированной артериальной гипертензии. Th22-клетки, новая субпопуляция Th-клеток, принимающих участие в развитии сердечно-сосудистой патологии, продуцируют ИЛ-22 [9].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что у мышей с ангиотензин-2-ассоциированной гипертензией уровень ИЛ-22 был значительно выше, чем у здоровых животных. Введение ИЛ-22 гипертонивным мышам приводило к повышению артериального давления (АД), усилению воспалительного ответа, усугублению эндотелиальной дисфункции [9]. Имеются данные о том, что ИЛ-22 увеличивает экспрессию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, что дает возможность предположить вовлечение ИЛ-22 в регуляцию АД путем стимуляции выработки этих медиаторов воспаления. Существуют также предположения, что ИЛ-22, полученный из Т-клеток, усиливает воспаление в жировой ткани посредством ИЛ-1 $\beta$  и снижает чувствительность к инсулину в гепатоцитах, способствуя развитию ожирения и диабета [10, 11]. Однако мнения по поводу участия ИЛ-22 в развитии ожирения и артериальной гипертензии противоречивые и требуют дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было изучить антропометрические и гемодинамические показатели у пациентов с ГБ в зависимости от уровня ИЛ-22.

Нами обследован 81 пациент с ГБ (32 мужчины и 49 женщин). Возраст больных варьировал от 42 до 78 лет, медиана составила 59,0 лет.

Все больные прошли детальное клиническое, антропометрическое, лабораторное обследование, которое включало измерение АД, определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), объема бедер (ОБ), расчет индекса ОТ/ОБ. Использовали индекс массы тела (ИМТ), тип распределения жировой ткани определяли согласно показателю ОТ.

Верификацию диагноза ГБ проводили на основании пересмотра рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH) по ведению артериальной гипертензии (2013). Наличие избыточной массы тела или ожирения устанавливали при помощи расчета ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ (2006). Наличие АО диагностировали при ОТ для мужчин более 102 см,

а для женщин — более 88 см, по данным Ассоциации кардиологов Украины (2012).

Критериями исключения больных из исследования были: симптоматический характер артериальной гипертензии, патология щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, онкологическая патология, обострение хронических воспалительных процессов или наличие острых воспалительных заболеваний, острый инфаркт миокарда или инсульт, острая лево- или правожелудочковая недостаточность, травматические повреждения центральной нервной системы, сопутствующие психические заболевания и заболевания соединительной ткани.

Кровь для биохимических и иммуноферментных исследований забирали из локтевой вены пациента утром натощак. Определение уровня ИЛ-22 в плазме крови проводилось иммуноферментным методом с использованием набора Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA.

Статистический анализ данных осуществляли методами непараметрической статистики. В выборках с непараметрическим распределением данных результаты были представлены в виде  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), где  $Me$  — медиана (50-й перцентиль),  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — 25-й и 75-й перцентили соответственно. Для сравнения результатов использовали критерий Манна — Уитни, для оценки степени зависимости — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу отбрасывали при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

Всех больных с ГБ поровну разделили на тертили в зависимости от показателя ИЛ-22 в сыворотке крови натощак: 1-й ( $n = 27$ ) — уровень ИЛ-22 составил от 20,23 до 27,40 пг/мл; 2-й ( $n = 27$ ) — от 27,49 до 31,51 пг/мл; 3-й ( $n = 27$ ) — от 31,61 до 54,93 пг/мл. Средние значения антропометрических показателей, уровней систолического

артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового давления (ПД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности заболевания в зависимости от уровня ИЛ-22 представлены в таблице.

При сопоставлении средних значений гемодинамических показателей (САД, ДАД и ПАД) выявлено, что их уровень достоверно повышается параллельно с уровнем ИЛ-22 в сыворотке крови больных ( $p < 0,05$ ). При сравнении антропометрических показателей установлено: чем выше уровень ИЛ-22 в крови, тем больше масса тела, выше показатели ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ ( $p < 0,05$ ). Среди больных 1-го тертиля нормальная масса тела была у 17 (62,96%) пациентов, избыточная — у 8 (29,63%), ожирение 1-й ст. отмечено у 2 (7,41%) обследованных. Больные 2-го тертиля имели такие значения: нормальной массы тела не отмечено ни у одного пациента, избыточная — у 23 (85,2%), ожирение 1-й ст. — у 4 (14,8%). У больных 3-го тертиля наблюдалась обратная тенденция по сравнению с пациентами 1-го тертиля: нормальная и избыточная масса тела не отмечена ни у кого, ожирение 1-й ст. — у 12 (44,5%) больных, 2-й ст. — у 12 (44,5%), 3-й ст. — у 3 (11%) обследованных.

Нами было проанализировано, как изменяется количество больных ГБ с АО в тертилях в зависимости от уровня ИЛ-22, что отражено на диаграмме (рисунок).

На диаграмме показано, что количество больных ГБ, имеющих АО, с повышением уровня ИЛ-22 в сыворотке крови увеличивается (1-й тертиль — 7, 2-й тертиль — 16, 3-й тертиль — 20 обследованных).

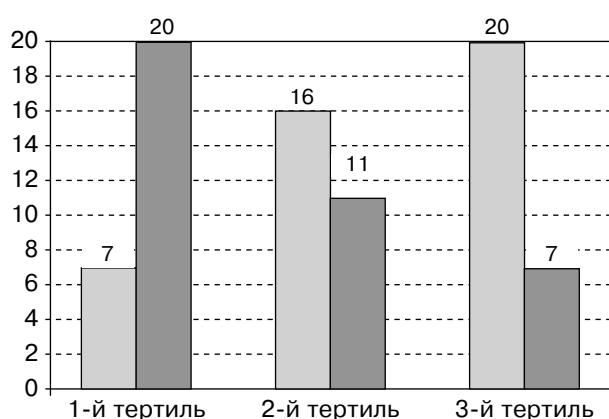
Корреляционный анализ показал прямую достоверную зависимость между уровнем ИЛ-22 и массой тела ( $R = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $R = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $R = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом

**Средние значения антропометрических и гемодинамических показателей у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня ИЛ-22**

Показатель	1-й тертиль, $n = 27$	2-й тертиль, $n = 27$	3-й тертиль, $n = 27$
САД, мм рт. ст.	140 (130; 150)	150 (140; 160)*	170 (160; 170)* **
ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 90)	90 (80; 90)*	90 (90; 100)*
ПАД, мм рт. ст.	55 (40; 60)	60 (50; 60)*	70 (70; 80)* **
ЧСС, уд./мин	80 (76; 85)	78 (70; 86)	80 (74; 86)
Длительность ГБ, годы	5 (2; 7)	10 (6; 14)*	17 (11; 20)* **
Масса тела, кг	69 (62; 76)	76 (73; 88)*	100 (90; 109)* **
Рост, см	168 (164; 173)	164 (162; 170)	166 (164; 172)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8 (21,9 27,5)	28,1 (27,5; 29,1)*	35,4 (31,9; 37,0)* **
ОТ, см:			
мужчины	89 (69; 94)	94 (88; 98)*	104 (99; 121)* **
женщины	78 (70; 91,5)	97 (91,5; 98)*	106 (94; 109)* **
ОБ, см	100 (91; 110)	110 (104; 114)*	114 (105; 118)*
ОТ/ОБ	0,82 (0,78; 0,86)	0,89 (0,81; 0,9)*	0,95 (0,88; 0,96)* **

\* Различия между группами больных 1-го и 2-го, 3-го тертилей;

\*\* различия между группами больных 2-го и 3-го тертилей достоверны,  $p < 0,05$ .



Діаграма кількості хворих гіпертонічною хворобою в тертилях в залежності від рівня ІЛ-22:

■ – пацієнти з абдоминальним ожиренням;  
 ■ – пацієнти без абдоминального ожирення

ОТ/ОБ ( $R = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) у хворих 3-го тертиля.

Следователно, отримані в нашому дослідженні дані, а іменнo – достовірне збільшення значень гемодинамічних показників відповідно до підвищення рівня ІЛ-22 в сироватці

#### Список літератури

- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 р.) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1 (21). – С. 96–152.
- Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах: посіб. / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2016. – 262 с.
- Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога: моногр. / О. М. Біловол, О. М. Ковальова, С. С. Попова [та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – 620 с.
- Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. П. Смирнова, О. О. Кваша [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 6. – С. 51–67.
- Poulos S. P. The development and endocrine functions of adipose tissue / S. P. Poulos, D. B. Hausman, G. J. Hausman // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 323 (1). – P. 20–34.
- Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolian people, China / T. Xu, W. Tong, Y. Liu [et al.] // Circulation J. – 2008. – Vol. 72 (8). – P. 1324–1328.
- Sabat R. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system / R. Sabat, W. Ouyang, K. Wolk // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2014. – Vol. 13 (1). – P. 21–38.
- Sabat R. Deciphering the role of interleukin-22 in metabolic alterations / R. Sabat, K. Wolk // Cell and Bioscience. – 2015. – Vol. 5. – P. 68–72.
- Ye J. Interleukin 22 promotes blood pressure elevation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated mice / J. Ye, Q. Ji, J. Liu [et al.] // J. of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6 (10). – doi: 10.1161/JAHA.117.005875
- T-cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes / E. Dalmas, N. Venticlef, C. Caer [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – P. 1966–1977.
- Fabbrini E. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals / E. Fabbrini, M. Cella, S. A. McCartney // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 145. – P. 366–374.

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-22 З РОЗВИТКОМ ОЖИРІННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

К. В. КИСИЛЕНКО

Розглянуто залежність антропометричних та гемодинамічних показників від рівня інтерлейкіну-22 у сироватці крові у хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено достовірне збільшення

значень гемодинамічних показників відповідно до підвищення рівня інтерлейкіну-22, що може свідчити про наявність у цитокіну прогіпертензивного ефекту. Також відзначено, що пацієнти з найвищим вмістом інтерлейкіну-22 у сироватці крові характеризуються достовірно вищими антропометричними показниками.

*Ключові слова: гіпертонічна хвороба, інтерлейкін-22, антропометричні показники.*

#### INTERLEUKIN-22 AND ANTHROPOMETRICS PARAMETERS RELATIONS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

K. V. KYSYLENKO

The relation of the anthropometric and hemodynamic indices to interleukin-22 serum level in patients with essential hypertension was studied. A significant increase in the hemodynamic parameters values in relation to the increase of interleukin-22 may indicate prohypertensive effect of cytokine. It was also revealed that the patients with the highest levels of serum interleukin-22 were characterized by significantly higher anthropometric indices.

*Key words: hypertension, interleukin-22, anthropometric indices.*

Поступила 15.11.2017